

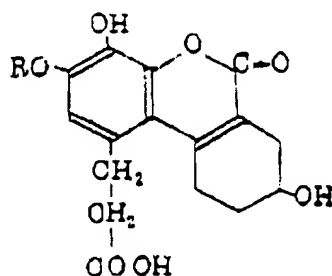
Preparation of 3-hydroxy-9,10,11-trialkoxo-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatrien-5-one

Application Number 36-36474 (1961)
 Filed 12 October 1961
 Inventor T. Nakamura
 Shinagawa Works, Sankyo Ltd.
 1-888 Nishishinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo
 Applicant Sankyo Ltd
 3-1-6 Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokyo
 Representative M. Suzuki
 Agent Patent attorney Y. Katada

Detailed description of the invention

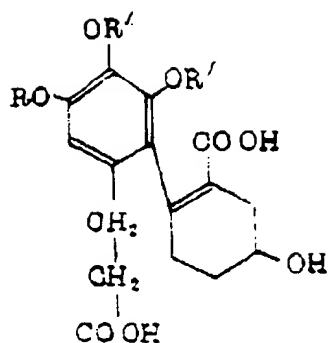
The present invention relates to a method of preparing a 3-hydroxy-9,10,11-trialkoxo-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatrien-5-one useful as an intermediate for N-acetylcolchicinol which brings about increases in plant cell chromosomes and also has anticancer activity against breast cancer etc.

The present invention is a method wherein a 3-alkoxy-6-oxo-4,8-dihydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyrane-1-propionic acid shown by the general formula:



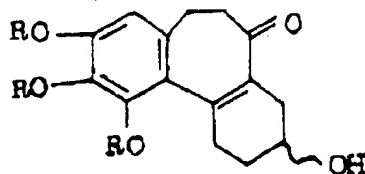
(wherein R denotes a lower alkyl group)

is treated with a dialkylsulphuric acid in the presence of an alkali to form a 2-[2,3,4-trialkoxo-6-(2-carboxyethyl)phenyl]-5-hydroxy-1-cyclohexenecarboxylic acid shown by the general formula:



(R in the formula is defined as before and R' denotes a lower alkyl group)

this compound is then treated with an esterifying agent to become an alkyl-2-[2,3,4-trialkoxy-6-(2-carboalkoxyethyl)phenyl]-5-hydroxy-1-cyclohexenecarboxylate; afterwards this is reacted with one type of metal alkali and hydride, amide or alkoxide thereof; alternatively, without being treated with an esterifying agent, the 2-[2,3,4-trialkoxy-6-(2-carboxyethyl)phenyl]-5-hydroxy-1-cyclohexenecarboxylic acid is condensed with an acid anhydride or polyphosphoric acid in the presence or absence of a catalyst to give a 3-hydroxy-9,10,11-trialkoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatrien-5-one shown by the general formula:



(R' in the formula is defined as before)

The 3-hydroxy-9,10,11-trialkoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatrien-5-one obtained in accordance with the present invention is reacted with formic acid and formamide to give dl-3-formoxy-5-formamide-9,10,11-trialkoxy-2,3,4,4a,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatriene. This is saponified and oxidised to dl-3-keto-5-(sic)-acetamide-9,10,11-trialkoxy-2,3,4,4a,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatriene and upon treating this with N-bromosuccinimide, N-acetylcolchinol can be obtained. N-acetylcolchinol is known to be a substance with anticancer activity, as reported in the Journal of the National Cancer Institute, Vol. 13, p379 (1952) etc.

The 3-alkoxy-6-oxo-4,8-dihydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyrane-1-propionic acids used as starting materials in the present invention are novel compounds and are substances obtained by condensing a pyrogallol-1-monoalkylether with an ethyl-2-oxo-5-hydroxycyclohexane carboxylate to give a 3-alkoxy-6-oxo-4,8-dihydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyrane; this is then acted on by an allylhalogenide to form a 3-alkoxy-4-allyloxy-6-oxo-8-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyrane; and having heated and reacted this

with a strong base, it is then oxidised to form 1-formyl-3-alkoxy-6-oxo-4,8-dihydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyrane; this is reacted with malonic acid in the presence of an organic base and the resulting substance is reduced to give a d(α)¹-carboxy-3-alkoxy-6-oxo-4,8-dihydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyrane-1-propionic acid which is then decarboxylated. 3-methoxy-6-oxo-8-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyrane-1-propionic acid comprises acicular crystals of mp 245°C.

In the process to obtain a 2-[2,3,4-trialkoxo-6-(2-carboxyethyl)phenyl]-5-hydroxy-1-cyclohexenecarboxylic acid from a 3-alkoxy-6-oxo-4,8-dihydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyrane-1-propionic acid in the present invention, a 3,7-dihydroxy-8-alkoxy-10-(2-carboxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydrodibenzopyran-2-one is dissolved in an alkali, e.g. an aqueous solution of caustic soda or caustic potash and upon being acted on by a dialkylsulphuric acid, for example, dimethylsulphuric acid or diethylsulphuric acid, a 2-[2,3,4-trialkoxo-6-(2-carboxyethyl)phenyl]-5-hydroxy-1-cyclohexenecarboxylic acid is readily obtained.

Two methods can be used for cyclisation of the 2-[2,3,4-trialkoxo-6-(2-carboxyethyl)phenyl]-5-hydroxy-1-cyclohexenecarboxylic acid thus obtained to give the target 3-hydroxy-9,10,11-trialkoxo-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatrien-5-one. The first is based on the Dieckman reaction and is a method in which, having allowed an esterifying agent to act on the above compound to give an alkyl 2-[2,3,4-trialkoxo-6-(2-carboxyalkoxyethyl)phenyl]-5-hydroxy-1-cyclohexenecarboxylate, cyclisation is effected by the Dieckman reaction. The other method is one in which the above compound is cyclised as it is by condensation with an acid anhydride or polyphosphoric acid in the presence or absence of a catalyst.

In the former method, an alkyl 2-[2,3,4-trialkoxo-6-(2-carboxyalkoxyethyl)phenyl]-5-hydroxy-1-cyclohexenecarboxylate is obtained upon allowing an esterifying agent, for example, diazomethane-methanol and sulphuric acid etc. to act on the 2-[2,3,4-trialkoxo-6-(2-carboxyalkoxyethyl)phenyl]-5-hydroxy-1-cyclohexenecarboxylic acid.

The method to turn the alkyl 2-[2,3,4-trialkoxo-6-(2-carboxyalkoxyethyl)phenyl]-5-hydroxy-1-cyclohexenecarboxylate thus obtained into 3-hydroxy-9,10,11-trialkoxo-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatrien-5-one is then based on the Dieckman reaction.

That is to say, upon adding an alkaline metal and a hydride, amide or alkoxide thereof, e.g. sodium, potassium, sodium hydride, potassium hydride or sodium amide etc. to the alkyl 2-[2,3,4-trialkoxo-6-(2-carboxyalkoxyethyl)phenyl]-5-hydroxy-1-cyclohexenecarboxylate and heating up to the boiling point of the above compound, a 3-hydroxy-9,10,11-trialkoxo-1,2,3,4,6,7-hexahydro-

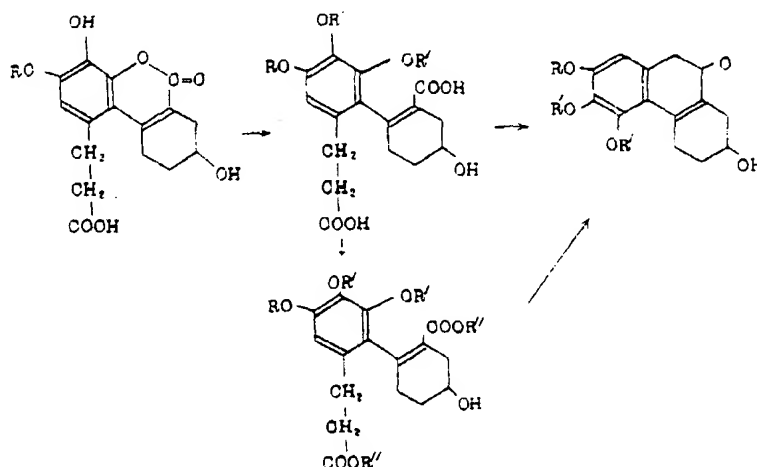
¹ Translator's note: It is unclear from our copy of the patent whether this letter is "d" or "á".

5H-dibenzo[a,c]cycloheptatrien-5-one is obtained. The reaction is conducted in a stream of nitrogen and preventing contact with oxygen as much as possible gives better yields.

In the latter method, the 2-[2,3,4-trialkoxy-6-(2-carboxyalkoxyethyl)phenyl]-5-hydroxy-1-cyclohexenecarboxylic acid is reacted with an acid anhydride such as propionic acid anhydride, anhydrous acetic acid or a polyphosphoric acid, and the yield can be further increased by adding a substance such as potassium acetate, zinc sulphate or potassium cyanide as a reaction catalyst

This reaction will readily proceed simply by dissolving and heating the 2-[2,3,4-trialkoxy-6-(2-carboxyalkoxyethyl)phenyl]-5-hydroxy-1-cyclohexenecarboxylic acid in an acid anhydride or a polyphosphoric acid such as those above and produces the 3-hydroxy-9,10,11-trialkoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c] cycloheptatrien-5-one. However, contact with air should be avoided as much as possible in this situation and, for example, it is convenient to conduct the reaction in a stream of nitrogen, ideally at around 140°C.

The reaction in the present invention may be illustrated by the following chemical formulae:



(wherein R and R' are defined as before. R'' denotes a lower alkyl group).

Examples of the invention are given below.

Example 1

897 mg of a 3-alkoxy-6-oxo-4,8-dihydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyrane-1-propionic acid was dissolved in 5 cc of 20% aqueous caustic potash in a stream of nitrogen and heated over a steam bath, and 14.4 cc of dimethyl sulphate and 95 cc of 20% aqueous caustic potash were added alternately dropwise to this solution over a period of three hours whilst stirring. When the dropwise addition was complete, the flow of nitrogen was stopped and after leaving the material overnight, it was filtered and the filtrate rendered acidic with concentrated hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. Having washed and dried this extract, the solvent was removed and upon recrystallising from ethyl acetate, 514 mg, 53%, of 2-[2,3,4-trimethoxy-6-(2-

carboxyethyl)phenyl]-5-hydroxy-1-cyclohexene carboxylic acid was obtained as colourless angular crystals. mp 184°C.

IR λ Nujol max. μ : 3.18, 3.7~4.0, 5.88, 6.12

UV λ EtOH max. 274 m μ (log ϵ 3.32)

208 mg of the 2-[2,3,4-trimethoxy-6-(2-carboxyethyl)phenyl]-5-hydroxy-1-cyclohexenecarboxylic acid thus obtained was dissolved in a mixture of 1.4 cc of methanol and 14 cc of ether and diazomethane was introduced into it at room temperature until the solution appeared bright yellow. Upon removing the solvent when it ceased to be passed, 226 mg of liquid was obtained. Molecular distillation of this liquid gave methyl 2-[2,3,4-trimethoxy-6-(2-carbomethoxyethyl)phenyl]-5-hydroxy-1-cyclohexenecarboxylate with boiling point of 240°C at 0.001 mmHg.

IR λ OHol₃ max. μ : 2.82, 5.80, 6.05

1.04 g of metallic potassium, 20 cc of tert-butanol and 160 cc of xylene were boiled in a stream of nitrogen gas, and once the potassium had dissolved, the solvent was removed until the boiling point showed 138.5°C and xylene was added to make it up to 700 cc. A solution of 3.6 g of the methyl 2-[2,3,4-trimethoxy-6-(2-carbomethoxyethyl)phenyl]-5-hydroxy-1-cyclohexenecarboxylate dissolved in 60 cc of xylene was then added dropwise to this solution over a period of three hours whilst boiling and stirring in a stream of nitrogen and the solvent was removed until the boiling point showed 138.5°C. After cooling, the solution was acidified with dilute hydrochloric acid and the flow of nitrogen gas was stopped. Upon then extracting with benzole, washing with water, drying and removing the solvent, 2 g of brown powder was obtained. This was dissolved in a solution comprising 5 g caustic potash, 90 cc of methanol and 10 cc of water, boiled for two hours, whereupon 50 cc of water was added, the solvent was removed, it was extracted with benzole, washed with 4% aqueous caustic soda then water, and upon removing the solvent, 0.6 g of an orange powder was obtained. This was dissolved in a 1:1 mixture of petroleum ether and benzole, adsorbed on 9 g of alumina, washed with petroleum ether and upon eluting with the same solution, 126 mg of a red-yellow oil was obtained. Upon recrystallising this from aqueous methanol, acicular crystals of 3-hydroxy-9,10,11-trimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatrien-5-one were obtained. mp 84°C

IR λ Nujol max. μ : 2.86, 6.00

UV λ EtOH max. m μ (log ϵ): 235 (4.11) 283 (3.56)

Example 2

300 mg of 2-[2,3,4-trimethoxy-6-(2-carboxyethyl)phenyl]-5-hydroxy-1-cyclohexenecarboxylic acid prepared by the same method as in Example 1 and 0.6 g of potassium acetate were combined in 20 cc of anhydrous acetic acid and after being boiled for two hours in a stream of nitrogen gas, the anhydrous acetic acid was removed until the boiling point showed 138° C. It was afterwards boiled for 20 hours and the anhydrous acetic acid was removed under reduced pressure at 80°C. This reaction solution was neutralised with aqueous caustic potash, whereupon a mixture of 0.5 g caustic potash, 1 cc of water and 9 cc of methanol was added and boiled for two hours. After cooling, the solution was rendered acidic, filtered and the solvent removed from the filtrate. Water was added to this solution and it was extracted with benzole. The benzole extract was washed with 5% aqueous caustic potash and then water, whereupon the solvent was removed, the residue adsorbed on 5 g of alumina, washed with 60 cc of petroleum ether and then eluted with 20 cc of benzole. Acicular crystals deposited out upon removing the solvent from the extract. These were recrystallised from aqueous methanol to yield 30 mg of 3-hydroxy-9,10,11-trimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatrien-5-one. mp 84° C

IRλ Nujol max. μ: 2.86, 6.00

UVλ EtOH max. mμ (log ε): 235 (4.11) 283 (3.56)

Claim

1 A method of preparing a 3-hydroxy-9,10,11-trialkoxo-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatrien-5-one characterised in that a 3-alkoxy-6-oxo-4,8-dihydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyrane-1-propionic acid is treated with a dialkylsulphuric acid in the presence of an alkali to form a 2-[2,3,4-trialkoxo-6-(2-carboxyethyl)phenyl]-5-hydroxy-1-cyclohexenecarboxylic acid, then having treated this compound with an esterifying agent, it is reacted with one type of alkaline metal and hydride, amide or alkoxide thereof; alternatively, without being treated with an esterifying agent, it is reacted with an acid anhydride or polyphosphoric acid in the presence or absence of a catalyst.

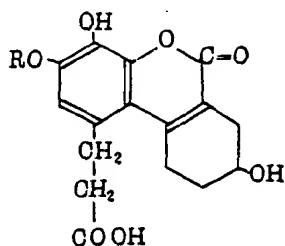
3-ヒドロキシ-9,10,11-トリアルコキシ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-5・H-ジベンゾ[a,c]シクロヘプタトリエン-5-オンの製法

特 願 昭 36-36474
出 願 日 昭 36.10.12
発 明 者 中村隆洋
東京都品川区西品川1の888
三井株式会社品川工場内
出 願 人 三井株式会社
東京都中央区日本橋本町3の1番地6
代 表 者 鈴木万平
代 理 人 弁理士 梶出庄治

発明の詳細な説明

本発明は植物細胞染色体の増加をきたし、さらに乳癌等に対し制癌作用を有するN-アセチルコルヒノールの中間体として有用である3-ヒドロキシ-9,10,11-トリアルコキシ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-5・H-ジベンゾ[a,c]シクロヘプタトリエン-5-オンの製法に関するものである。

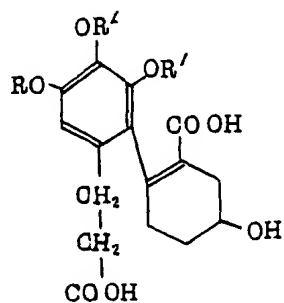
本発明は一般式



式中Rは低級アルキル基を示す。

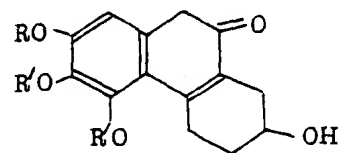
で示される3-アルコキシ-6-オキソ-4,8-ジヒドロキシ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ジベンゾ[b,d]ピラン-1-プロピオン酸をアルカリの存在下でジアルキル硫酸で処理し、

一般式



式中Rは先に定義したものと同一意義を有し、R'は低級アルキル基を示す。

で示される2-(2,3,4-トリアルコキシ-6-(2-カルボキシエチル)フェニル)-5-ヒドロキシ-1-シクロヘキセンカルボン酸を生成せしめ、この化合物をエステル化剤で処理し、アルキル2-(2,3,4-トリアルコキシ-6-(2-カルボキシエチル)フェニル)-5-ヒドロキシ-1-シクロヘキセンカルボキシレートと為し、後これを金属アルカリおよびその水素化物、アミド、アルコキシドの1種と反応せしめるか、またはエステル化剤で処理することなく2-(2,3,4-トリアルコキシ-6-(2-カルボキシエチル)フェニル)-5-ヒドロキシ-1-シクロヘキセンカルボン酸を触媒の存在または不存在下で酸無水物またはポリ磷酸で縮合させて、一般式



式中R, R'は先に定義したものと同一意義を有する。で示される3-ヒドロキシ-9,10,11-トリアルコキシ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-5・H-ジベンゾ[a,c]シクロヘプタトリエン-5-オンを得る方法である。

本発明により得られる3-ヒドロキシ-9,10,11-トリアルコキシ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-5・H-ジベンゾ[a,c]シクロヘプタトリエン-5-オンはこれを蟻酸およびホルムアミドと反応せしめdℓ-3-ホルモキシ-5-ホルムアミド-9,10,11-トリアルコキシ-2,3,4,4a,6,7-ヘキサヒドロ-5H-ジベンゾ[a,c]シクロヘプタトリエンを得、これを鹼化し、酸化してdℓ-3-ケト-5-5アセチルアミド-9,10,11-トリアルコキシ-2,3,4,4a,6,7-ヘキサヒドロ-5・H-ジベンゾ[a,c]シクロヘプタトリエンとなし、これをN-ブロムコハク酸イミドで処理することによってN-アセチルコルヒノールを得ることができる。N-アセチルコルヒノールは制癌作用を有する物質であることはジャーナルオブナショナルカンサーインスティテウト(Journal of the National Cancer Institute 13巻379頁1952年等)により知られている。

本発明の出発原料として使用する3-アルコキシ-6

ーオキシソ-4, 8-ジヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-ジベンゾ (b,d) ビラン-1-プロピオン酸は新規化合物であつて、ピロガロール-1-モノアルキルエーテルとエチル-2-オキシソ-5-ヒドロキシシクロヘキサカルボキシレートとをベツヒマン縮合せしめ3-アルコキシ-6-オキシソ-4, 8-ジヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-ジベンゾ (b,d) ビランを得、これにアリルハロゲン化物を作用し3-アルコキシ-4-アリロキシ-6-オキシソ-8-ヒドロキシ-7, 8, 10-テトラヒドロ-6H-ジベンゾ (b,d) ビランを生成せしめ、これを加熱した後強塩基と反応せしめ後酸化して得られる1-ホルミル-3-アルコキシ-6-オキシソ-4, 8-ジヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-ジベンゾ (b,d) ビランを生成せしめ、これを有機塩基の存在下でマロン酸と反応せしめ、かくして得られた物質を還元し α -カルボキシ-3-アルコキシ-6-オキシソ-4, 8-ジヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-ジベンゾ (b,d) ビラン-1-プロピオン酸を得て、これを脱炭酸して得られる物質で3-メトキシ-6-オキシソ-4, 8-ジヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-ジベンゾ (b,d) ビラン-1-プロピオン酸は融点245°Cの針状結晶である。

本発明における3-アルコキシ-6-オキシソ-4, 8-ジヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-ジベンゾ (b,d) ビラン-1-プロピオン酸より2-(2,3,4-トリアルコキシ-6-(2-カルボキシエチル)フェニル)-5-ヒドロキシ-1-シクロヘキセンカルボン酸を得る工程においては、3, 7-ジヒドロキシ-8-アルコキシ-10-(2-カルボキシエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾビラン-2-オンをアルカリたとえば苛性ソーダ、苛性カリ等の水溶液にとかしジ-アルキル硫酸たとえばジメチル硫酸、ジエチル硫酸等を作用せしめると容易に2-(2,3,4-トリアルコキシ-6-(2-カルボキシエチル)フェニル)-5-ヒドロキシ-1-シクロヘキセンカルボン酸が得られる。

このようにして得られた2-(2,3,4-トリアルコキシ-6-(2-カルボキシエチル)フェニル)-5-ヒドロキシ-1-シクロヘキセンカルボン酸を閉環して目的の3-ヒドロキシ-9, 10, 11-トリアルコキシ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-5-H-ジベンゾ (a,c) シクロヘプタトリエン-5-オンを得る場合は、2つの方法が採用される。すなわちその1つはデイークマン反応による方法であり、上記化合物にエステル化剤を作用せしめ、アルキル2-(2,3,4-トリアルコキシ-6-(2-カルボキシエチル)フェニル)-5-ヒドロキシ-1-シクロヘキセンカルボキシレートを得後デイークマン反応により閉環する方法である。また他の方法は上記化合物をそのまま触媒の存在または不存在下で酸無水

物またはポリ磷酸で縮合せしめて閉環する方法である。

前者の方法においては、2-(2,3,4-トリアルコキシ-6-(2-カルボキシエチル)フェニル)-5-ヒドロキシ-1-シクロヘキセンカルボン酸にエステル化剤たとえばジアゾメタン・メタノールと硫酸等を作用させるとアルキル2-(2,3,4-トリアルコキシ-6-(2-カルボキシエチル)フェニル)-5-ヒドロキシ-1-シクロヘキセンカルボキシレートが得られる。

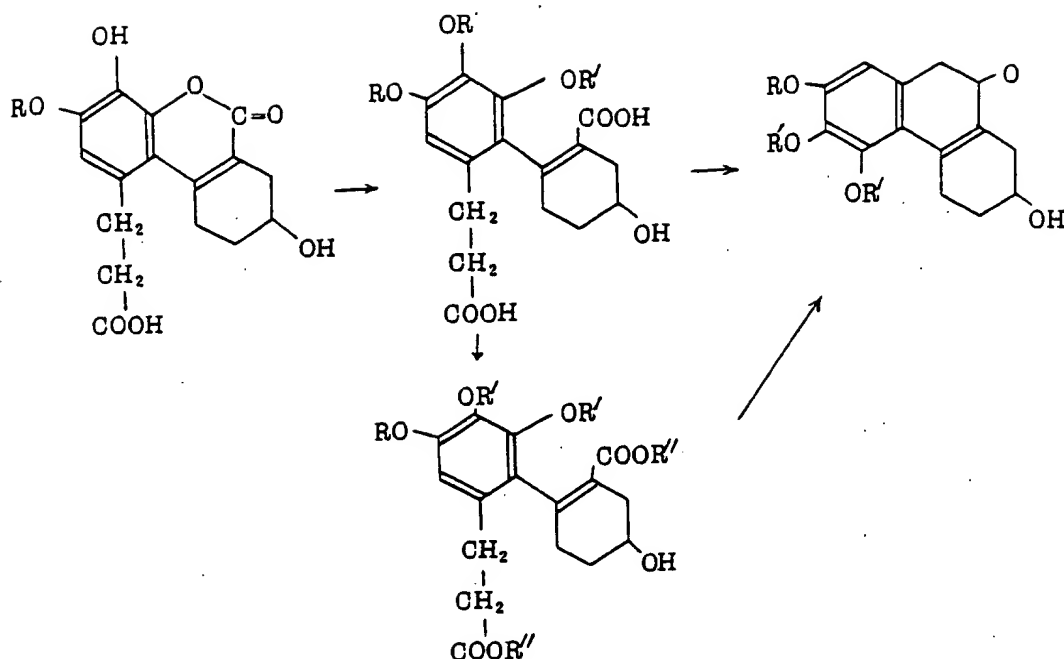
かくして得られたアルキル2-(2,3,4-トリアルコキシ-6-(2-カルボキシエチル)フェニル)-5-ヒドロキシ-1-シクロヘキセンカルボキシレートを3-ヒドロキシ-9, 10, 11-トリアルコキシ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-5-H-ジベンゾ (a,c) シクロヘプタトリエン-5-オンと為す方法はデイークマン反応により行われる。

すなわちアルキル2-(2,3,4-トリアルコキシ-6-(2-カルボキシエチル)フェニル)-5-ヒドロキシ-1-シクロヘキセンカルボキシレートを金属アルカリおよびその水素化物、アミドアルコキサイドたとえばナトリウム、カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアルコキサイド、ナトリウムアミド等を加え上記化合物の沸点まで加熱すると3-ヒドロキシ-9, 10, 11-トリアルコキシ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-5-H-ジベンゾ (a,c) シクロヘプタトリエン-5-オンが得られる。この場合反応は窒素気流中で行い出来るだけ酸素の接触を防いだ方がハルツ化することなく収量が良い。

後者の方法においては2-(2,3,4-トリアルコキシ-6-(2-カルボキシエチル)フェニル)-5-ヒドロキシ-1-シクロヘキセンカルボン酸を無水酢酸、プロピオン酸無水物等の酸無水物またはポリ磷酸と反応せしめるのであるが、この場合反応触媒としてたとえば酢酸カリ硫酸亜鉛、シアンカリ等の物質を加えて処理するとさらに収率が上昇する。

本反応は2-(2,3,4-トリアルコキシ-6-(2-カルボキシエチル)フェニル)-5-ヒドロキシ-1-シクロヘキセンカルボン酸を上記のごとき酸無水物またはポリ磷酸にとかして加熱するのみで反応は容易に進行して3-ヒドロキシ-9, 10, 11-トリアルコキシ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-5-H-ジベンゾ (a,c) シクロヘプタトリエン-5-オンが得られる。しかしこの場合、出来るだけ空気との接触を避けてたとえば窒素ガス気流中で好適には140°C前後で反応を行わせると好都合である。

本発明の反応を化学式で示せばつぎの通りである。



式中R、R' は先に定義したものと同一意義を有す。

R'' は低級アルキル基を示す。

以下本発明の実施例を示す。

例 1

3-アルコキシ-6-オキソ-4,8-ジヒドロキシ-7,8,9,10-テトラヒドロ-6H-ジベンゾ[b,d]ピラン-1-プロピオン酸897 μ を窒素気流中、20%苛性カリ水溶液5ccに溶かし、水蒸気浴上で加熱し、この溶液にジメチル硫酸14.4cc、20%苛性カリ水溶液95ccを交互に撹拌しつつ、3時間で滴加し、滴加終了後、窒素導入を止め一夜放置した後、濾過し濾液を濃塩酸で酸性にし、酢酸エチルエステルで抽出する。この抽出液を水洗し、乾燥した後、溶媒を留去し、酢酸エチルエステルより再結晶すると、無色稜状結晶の融点184 $^{\circ}$ C、

IR λ_{max} Nujol μ : 3.18, 3.7~4.0, 5.88, 6.12.

UV λ_{max} EtOH $m\mu$ (log ϵ , 3.32) を有する2-(2,3,4-トリメトキシ-6-(2-カルボキシエチル)フェニル-5-ヒドロキシ-1-シクロヘキセンカルボン酸

514 μ 53%が得られる。

かくして得られた2-(2,3,4-トリメトキシ-6-(2-カルボキシエチル)フェニル-5-ヒドロキシ-1-シクロヘキセンカルボン酸208 μ をメタノール1.4ccとエーテル14ccの混液に溶かし、これにジアゾメタンを室温で導入し、溶液が鮮黄色を呈するまで通じ、通じ終わったら溶媒を留去すると226 μ の液体が得られる。この液体を分子蒸留すると、沸点0.001mm/Hgで240 $^{\circ}$ C浴温、IR λ_{max} CHCl $_3$ μ : 2.82, 5.80, 6.06 を有するメ

チル2-[2,3,4-トリメトキシ-6-(2-カルボメトキシエチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-1-シクロヘキセンカルボキシレートが得られる。

窒素ガス気流中金属カリ1.04g、三級ブタノール20cc、キシレン160ccを煮沸し、カリが溶けたら沸点138.5 $^{\circ}$ Cを示すまで、溶媒を留去し、キシレンを追加して700ccにし、この溶液にメチル2-[2,3,4-トリメトキシ-6-(2-カルボメトキシエチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-1-シクロヘキセンカルボキシレート3.6gをキシレン60ccに溶かした溶液を撹拌、煮沸しつつ、窒素ガス中、3時間で滴加し、沸点138.5 $^{\circ}$ Cを示すまで溶媒を留去し、後20時間煮沸し、放冷後希塩酸でこの溶液を酸性にし、窒素ガスの導入を止め、ベンゾールで抽出し水洗し、乾燥し、溶媒を留去すると、褐黒色の粉末2gを得る。これを苛性カリ5g、メタノール90cc、水10ccの溶液に溶かし、2時間煮沸し、水50ccを加え、溶媒を留去し、ベンゾールで抽出し、4%苛性ソーダ水溶液、つぎに水で洗い、溶媒を留去すると橙色粉末0.6gを得る。これを石油エーテルとベンゾールの1:1混液に溶かし、アルミ9gに吸着させ、石油エーテルで洗い、つぎに同混液で溶出すると赤黄色の油126 μ を得る。これを水性メタノールより再結晶すると、針状結晶の融点84 $^{\circ}$ C、IR λ_{max} Nujol μ : 2.86,

6.00, UV λ_{max} EtOH $m\mu$ (log ϵ): 235(4.11), 283

(3.56) を有する3-ヒドロキシ-9,10,11-トリメトキシ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-5-H-ジベンゾ[a,c]シクロヘプタトリエン-5-オンを得

る。

例 2

例 1 と同様の方法により製造した 2-[2, 3, 4-トリ
メトキシ-6-(2-カルボキシエチル)フェニル]-5-ヒ
ドロキシ-1-シクロヘキセンカルボン酸 300mg と酢
酸カリ 0.6g を無水酢酸 20cc に混じ、窒素ガス気流中
で 2 時間煮沸した後、沸点が 138℃ になるまで無水酢酸を
留去する。後 20 時間煮沸し 80℃ で無水酢酸を減圧で
留去し、この反応液を苛性カリ水溶液で中和し、後苛性
カリ 0.5g、水 1cc、メタノール 9cc の混液を加え、
2 時間煮沸する。冷後この液を酸性となし、濾過し濾液
より溶媒を留去する。この液に水を加えてベンゾールで
抽出し、ベンゾール抽出液を水 5% 苛性カリ液さらに水
で洗い後溶媒を留去し、残留物をアルミナ 5g に吸着せ
しめ、石油エーテル 60cc で洗い、つぎにベンゾール
20cc で溶出する。溶出液から溶媒を留去すると針状結
晶が析出する。これを水性メタノールより再結晶すると
融点 84℃、IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ μ : 2.86, 6.00, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$

$m\mu(\log \epsilon)$: 235(4.11), 283(3.56) を有する 3-ヒ
ドロキシ-9, 10, 11-トリメトキシ-1, 2, 3, 4, 6,
7, -ヘキサヒドロ-5H-ジベンゾ(a,c)シクロヘプ
タトリエン-5-オン 30mg が得られる。

特許請求の範囲

1 3-アルコキシ-6-オキソ-4, 8-ジヒドロキ
シ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-ジベンゾ(b,
d)ピラン-1-プロピオン酸をアルカリの存在下ジアル
キル硫酸で処理し 2-[2, 3, 4-トリアルコキシ-6-
(2-カルボキシエチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-1-
シクロヘキセンカルボン酸となし、つぎに本化合物をエ
ステル化剤で処理後金属アルカリおよびその水素化物、
アミド、アルコキサイドの 1 種と反応せしめるか あるいは
エステル化剤で処理することなく触媒の存在または
不存在下で酸無水物またはポリ磷酸と反応せしめること
を特徴とする 3-ヒドロキシ-9, 10, 11-トリアルコ
キシ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-5-H-ジ
ベンゾ(a,c)シクロヘプタトリエン-5-オンの製法。